

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07C 45/29 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년05월30일 10-0585332 2006년05월24일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7001153	(65) 공개번호	10-2001-0022562
(22) 출원일자	2000년02월02일	(43) 공개일자	2001년03월26일
번역문 제출일자	2000년02월02일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/016088	(87) 국제공개번호	WO 1999/29646
국제출원일자	1998년08월04일	국제공개일자	1999년06월17일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 08/907,048 1997년08월06일 미국(US)

(73) 특허권자 더 뉴트라스위트 컴퍼니
미국, 일리노이 60654, 시카고, 머천다이즈 마트, 스위트 936, 월드 트레이드 센터 200

(72) 발명자 프라카쉬,인드라
미합중국, 일리노이주60195, 호프만에스테이즈, 선플라워레인4731

아거, 데이비드, 제이
미합중국, 일리노이주60195, 호프만에스테이즈, 뉴캐슬1330

카트리즈키, 알란, 알
미합중국, 플로리다주32601, 게인스빌, 에스.더블유.21에브뉴1221

(74) 대리인 특허법인 원전

심사관 : 김동석

(54) 3,3-디메틸부탄올의 산화에 의한 3,3-디메틸부티르알데히드의 제조방법**요약**

본 발명은 산화제를 사용하여 3,3-디메틸부탄올로부터 3,3-디메틸부티르알데히드를 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명의 한 구체예에서, 기상의 3,3-디메틸부탄올을 산화시키는 금속산화물 화합물과 접촉시킴으로써 3,3-디메틸부티르알데히드로 산화시킨다. 또다른 구체예에서, 용매내에서 3,3-디메틸부탄올을 자유라디칼인 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시 및 산화제로 처리하여 산화시켜서 3,3-디메틸부티르알데히드를 제조한다. 본 발명의 방법으로 실용적인 3,3-디메틸부티르알데히드의 상업적 실시방법이 제공된다.

명세서**기술분야**

본 발명은 3,3-디메틸부탄올을 산화시켜 3,3-디메틸부티르알데히드를 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 한 구체예에서는, 3,3-디메틸부탄올을 금속산화물과 접촉시킨다. 발명의 또다른 구체예에서는, 3,3-디메틸부탄올을 자유라디칼인 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시 및 산화제로 처리한다.

배경기술

3,3-디메틸부탄올을 산화시켜서 3,3-디메틸부티르알데히드를 제조하는 몇가지 방법들이 공지되어 있다.

유럽특허 제 0391652호와 제 0374952호에서는 3,3-디메틸부탄올을 디클로로메탄 용액내에서 옥사릴 클로라이드, 디메틸 설펡사이드, 트리메틸아민으로 산화시켜 3,3-디메틸부티르알데히드를 제조하는 방법을 개시하고 있다. 이 방법은 잘 알려져 있는 스웜(Swern) 산화이나, 부산물로서 악취가 심한 디메틸 설펡사이드를 생성한다. 상업적 규모로 이 방법을 사용하는 경우, 상당량의 디메틸 설펡사이드가 생성되는 것을 방지하기 위해 고비용의 비효율적인 수단을 사용해야 한다. 이러한 점이 이 방법의 주요 단점이다.

유사한 방법이 Cheung, C.K. 등, 미국 유기화학회지(Journal of Organic Chemistry), Vol. 54, p. 570 (1989)에 개시되어 있다. 여기에서는 3,3-디메틸부탄올, 디메틸 설펡사이드, 트리플루오로아세트산, 피리딘 및 디사이클로헥실카르보디이미드를 벤젠내에서 혼합하여 3,3-디메틸부티르알데히드를 제조하는 방법을 개시하고 있다. 이 발명의 주요한 단점은 스웜 산화방법과 마찬가지로 부산물로서 디메틸 설펡사이드를 생성한다는 것이다. 이 방법의 또다른 단점은 생성물의 분리를 위해 부산물인 디사이클로헥실우레아를 제거하고, 생성물을 증류하여 정제하는 과정이 요구된다는 것이다.

또한 Wiberg, K.B. 등, 미국 화학학회지(Journal of the American Chemical Society), Vol. 103, p. 4473 (1981)에서 설명된 것과 같이 피리디늄 클로로크로메이트를 사용하여 3,3-디메틸부탄올을 산화시킬 수 있다. 이 방법은 생성물로부터 완전히 제거되어야 하는 매우 유독한 크롬염을 사용한다는 단점이 있다. 또한, 이 방법은 반응으로부터 나온 크롬을 함유한 폐수처리 비용이 높다는 것이다.

또한, 3,3-디메틸부탄올을 N,N-디메틸포름아마이드와 물 내에서 촉매량의 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 과 트리페닐포스핀, 2-브로모메시틸렌(bromomesitylene)으로 산화시키는 것도 가능하다. Einhorn, J., 등, 미국 유기화학회지(Journal of Organic Chemistry), Vol. 61, p. 2918 (1996). 그러나 이 방법에는 비교적 비싼 촉매가 요구된다.

2가 구리산화물 또는 자유라디칼인 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시를 사용하여 알콜을 알데히드로 산화시키는 것은 잘 알려진 일반적인 방법이다.

2가 구리산화물에 의한 알콜의 기상(vapor-phase) 산화는 Sheikh, M.Y. 등, 테트라히드론지(Tetrahedron Letters), 1972, p.257에 개시되어 있다. 다수의 일차알콜의 대응되는 알데히드로의 산화가 설명되어 있으나, 이들 알콜중에서는 3,3-디메틸부탄올과 같이 분지된 탄소골격을 가지고 있는 것은 없다. 또한 상기 방법이 그러한 화합물들의 산화에 적용될 수 있다는 제시도 나타나있지 않다.

자유라디칼인 4-메톡시-2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시에 의해 촉매화된 하이포클로라이트에 의해 용액내에서 일차알콜 및 벤질알콜을 산화시키는 것이 Anelli, P.L., 등, 미국 유기화학회지(Journal of Organic Chemistry), Vol. 52, p. 2559 (1987); Anelli, P.L., 등, 유기합성(Organic Synthesis), Vol. 69, p. 212 (1990)에 개시되어 있다. 이들 문헌들에서도 자유라디칼인 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시의 사용을 언급하고는 있으나 이들 산화제들 중 어떤 것도 3,3-디메틸부탄올의 산화에 적합하다는 제시는 나타나있지 않다.

자유라디칼인 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시로써 촉매화된 N-클로로숙신이미드로 알콜을 산화시키는 방법이 Einhorn, J., 등, 미국 유기화학회지(Journal of Organic Chemistry), Vol. 61, p. 7452 (1996)에 설명되어 있다. 여기에서도 상기 방법이 3,3-디메틸부탄올의 산화에 적용될 수 있다는 제시는 나타나있지 않다.

3,3-디메틸부티르알데히드는 미국특허 제 5,480,668호와 제 5,510,508호에 개시된 감미료 N-[N-(3,3-디메틸부틸)-L- α -아스파르틸]-L-페닐알라닌의 제조에 유용한 중간물질이다. 따라서, 경제적이면서 특이적인 이 중간물질의 제조방법이 요구된다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 이하에 더 상세히 설명되는 산화제를 사용하여 3,3-디메틸부탄올로부터 3,3-디메틸부티르알데히드를 제조하는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에서, 3,3-디메틸부탄올은 기상에서 산화 금속산화물을 화합물과 접촉시킴으로써 3,3-디메틸부티르알데히드로 산화된다. 또다른 구체예에서는, 3,3-디메틸부탄올을 용매내에서 자유라디칼인 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시와 산화제로 처리하여 3,3-디메틸부티르알데히드를 생성시킨다. 본 발명의 방법은 상업적으로 유용한 3,3-디메틸부티르알데히드의 제조수단을 제공한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 첫번째 구체예에서, 3,3-디메틸부탄올의 3,3-디메틸부티르알데히드로의 산화는 기화된 출발물질을 비활성의 운반기체내에서 이를 산화시키는 금속산화물을 통해 통과시킴으로써 수행된다. 운반기체와 출발물질의 혼합물은 일반적으로 산화시키는 금속산화물이 채워진 금속컬럼을 통과하게 된다. 유속, 반응온도, 체류시간, 컬럼의 길이와 지름, 출발물질의 농도 및 컬럼내 채워진 물질들은 상호의존적이며, 본 기술분야의 당업자들에게는 여러실험을 거치지 않고도 용이하게 결정될 수 있을 것이다.

일반적으로 반응온도는 산화가 보장되나 과도한 산화는 실질적으로 방지되도록 맞추어진다. 본 발명의 방법에 대한 적합한 반응온도는 전형적으로 약 250℃~약 350℃의 범위이다. 바람직하게는, 반응은 약 300℃에서 수행된다.

일반적으로, 운반기체는 3,3-디메틸부탄올이 산화 금속산화물을 통해 용이하게 운반되도록 하기 위해서 사용된다. 수율은 알콜의 알데히드로의 산화가 최대이고, 과도한 산화가 방지되어 산 생성은 최소화되도록 선택된 반응온도에 맞추어 유속을 조절하여 맞춤으로써 최적화될 수 있다고 여겨진다. 상기 반응에 적합한 운반기체들은 질소, 아르곤, 헬륨, 네온, 크세논 등을 포함한다. 바람직한 운반기체들은 질소와 헬륨이며, 가장 바람직한 운반기체는 질소이다. 운반기체 내의 산소함량은 과도한 산화를 피하기 위해 최소화되는 것이 바람직하다. 반응은 바람직한 3,3-디메틸부티르알데히드가 제공되기에 충분한 시간 및 온도에서 수행되어진다. 바람직한 반응시간은 조건에 따라 다양하게 변화될 것이며, 전형적으로는 약 2분~약 8시간이다. 바람직한 반응시간은 약 2분~약 3시간이며, 가장 바람직하기로는 약 2분~30분이다.

어떤 산화 금속산화물도 본 발명의 반응의 사용에 적합할 것이다. 그러한 화합물들은 2가 구리산화물, 오산화바나듐, 이산화망간, 4가의 니켈산화물, 삼산화크롬 및 이산화루테튬을 포함한다. 바람직한 금속산화물들로는 2가 금속산화물과 이산화망간이 있다. 가장 바람직한 금속산화물은 2가 구리산화물이다. 반응후에, 사용된 금속산화물을 상승시킨 온도, 예로서 500℃에서 산소에 노출시킴으로써 재생하는 것이 가능할 것이다.

상기 반응으로부터의 생성물을 분리하는 것은 특히 간단하며 효율적이다. 기상에서 생성된 산화된 생성물을 냉각시켜서 단지 운반기체로부터 응축시켜 고순도의 액체 생성물을 제조할 수 있을 것이다.

본 발명의 두번째 구체예에서, 3,3-디메틸부탄올의 3,3-디메틸부티르알데히드로의 산화는 용매내에서 출발물질을 자유라디칼인 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시(TEMPO라는 상품명으로 Milwaukee, WI. 소재의 Aldrich Chemical사로부터 구입가능)와 산화제로 처리함으로써 수행될 수 있다. TEMPO에는 일반적으로 3,3-디메틸부탄올이 약 0.5:100~약 2:100, 바람직하게는 약 0.75:100~약 1:100 범위의 몰비로 존재한다.

적합한 산화제들은 소듐 하이포클로라이트, 칼슘 하이포클로라이트, 포타슘 하이포클로라이트, 리튬 하이포클로라이트, 과산화수소, 과아세트산을 포함한다. 가장 바람직한 산화제는 소듐 하이포클로라이트이다. 바람직하게는, 산화제와 3,3-디메틸부탄올의 비율은 약 0.5:1~약 10:1의 범위이며, 가장 바람직하게는 약 1:1~약 2:1의 범위이다.

상기 반응은 3,3-디메틸부티르알데히드를 생성하기에 충분한 시간 및 온도에서 수행되어진다. 본 발명의 구체예에 적합한 반응온도는 일반적으로 약 -10℃~약 15℃의 범위이며, 바람직하게는 약 -5℃~약 15℃이고, 가장 바람직하게는 5℃~15℃의 범위이다. 사용된 설비의 구체적인 구성에 따라서 반응시간은 현저히 달라질 것이다.

본 발명의 구체예에 적합한 용매들은 반응물을 녹이고, 반응에 사용된 시약들에 의해 쉽게 산화되지 않는 용매들을 포함한다. 이러한 용액들은 헵탄, 톨루엔, 에틸아세테이트, 디클로로메탄 및 물을 포함한다. 바람직한 용매들은 디클로로메탄, 톨루엔 및 헵탄이며, 가장 바람직한 용매는 디클로로메탄이다. 산화제는 일반적으로 수용액으로서 용매내의 출발물질과 TEMPO의 용액에 첨가되어진다. 약 0.1당량의 포타슘 브로마이드를 반응혼합물에 첨가하면 반응시간이 감소된다. 이론에 의해 제한되지는 않지만, KBr은 보다 강한 산화제인 HOBr을 생성시킴으로써 반응속도를 개선시킬 수 있다고 여겨지고 있다.

본 발명의 산화방법에 의해 제조된 3,3-디메틸부티르알데히드는 감미료인 N-[N-(3,3-디메틸부틸)-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌의 제조과정 중의 중간물질로서 사용된다.

이하의 실시예들은 본 발명의 특정한 바람직한 구체예들을 설명하기 위한 것이지만 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

실시예

실시예 1

2가 구리산화물에 의한 3,3-디메틸부탄올의 산화

3,3-디메틸부탄올의 증기를 질소기체와 함께 30ml/분의 속도로 구리산화물 와이어 웜(wire worm)으로 채워진 (Milwaukee, WI. 소재의 Aldrich Chemical Co.사로부터 구입가능) 스텐레스 스틸 컬럼(6'×1/4")을 통과하여 흐르게 하고, 기체 크로마토그래피내에서 양 끝을 유리솜(glass wool)으로 막았다. 주입구와 검출기의 온도는 200℃로 맞추었다. 컬럼온도가 250℃가 되었을 때, 70%가 3,3-디메틸부티르알데히드이고, 30%가 출발물질인 알콜과 미량의 산인 혼합물을 얻었다. 컬럼온도 300℃에서 알콜의 산화가 거의 완료되었으며, 3,3-디메틸부티르알데히드와 함께 약 30%의 산이 생성되었다. 3,3-디메틸부티르알데히드가 생성되었음을 모세관 GC 분석으로 확인하였다.

실시예 2

TEMPO로 촉매화된 소듐 하이포클로라이트에 의한 3,3-디메틸부탄올의 산화

디클로로메탄(150ml) 중의 3,3-디메틸-1-부탄올(51.09g, 0.5mol)과 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실(TEMPO, 0.78g, 5mmol)의 혼합물에 물(25ml) 중의 포타슘브로마이드 용액(5.95g, 0.05mol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 -5℃~0℃로 냉각시킨후, 15~25분간에 걸쳐 pH 9.5와 온도 5℃~15℃를 유지시키면서 수성 소듐 하이포클로라이트(550ml, 1M, 0.55mol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가로 15분간 교반하였다. TEMPO를 제거하기 위하여, 유기층을 분리하고 수상을 포타슘아이오다이드(1.6g, 0.01mol)를 포함한 디클로로메탄(100ml)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 10% 염산(100ml)으로 세척한 다음 10% 수성 소듐 티오설파이트(50ml)와 물(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수황산마그네슘상에

서 건조시키고 여과한 후, 대기압에서 증류시켜 무색의 오일로서 3,3-디메틸부티르알데히드 40g(80%)을 얻었다. 유리하
게, 상기 조건에서는 힌더드(hindered) 알콜, 즉 3,3-디메틸부탄올에서 t-부틸기의 재배열(rearrangement)이 일어나지
않아 이에 따른 피나콜의 생성이 일어나지 않았다.

본 발명의 또다른 변화 및 변형들이 본 기술분야의 당업자들에게는 명백할 것이다. 본 발명은 청구범위에서 설명된 바를
제외하고는 제한되지 않는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

3,3-디메틸부탄올을 용매내에서 자유라디칼인 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시 및 산화제와 접촉시키는 단계를
포함하는 3,3-디메틸부티르알데히드의 제조방법.

청구항 13.

제 12항에 있어서, 상기 산화제는 소듐 하이포클로라이트인 것을 특징으로 하는 3,3-디메틸부티르알데히드의 제조방법.

청구항 14.

제 13항에 있어서, 상기 소듐 하이포클로라이트와 3,3-디메틸부탄올은 0.5:1~10:1의 몰비로 반응하는 것을 특징으로 하는 3,3-디메틸부티르알데히드의 제조방법.

청구항 15.

제 14항에 있어서, 상기 자유라디칼인 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시 와 3,3-디메틸부탄올은 0.5:100~2:100의 몰비로 반응하는 것을 특징으로 하는 3,3-디메틸부티르알데히드의 제조방법.

청구항 16.

제 15항에 있어서, 상기 용매는 헵탄, 톨루엔, 에틸아세테이트 및 디클로로메탄을 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 3,3-디메틸부티르알데히드의 제조방법.

청구항 17.

제 16항에 있어서, 포타슘브로마이드가 용매에 첨가되는 것을 특징으로 하는 3,3-디메틸부티르알데히드의 제조방법.